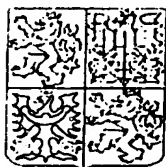


# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 08.04.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 29.04.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/083441

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.05.2001  
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: PCT/IB99/00612

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/55683

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3974

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 07 D 239/94

A 61 K 31/505

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

OSI PHARMACEUTICALS, INC., Uniondale, NY,  
US;

(72) Původce:

Allen Douglas John Meldrum, New London, CT, US;  
Norris Timothy, Gales Ferry, CT, US;  
Raggon Jeffrey William, Uncasville, CT, US;  
Santafianos Dinos Paul, Manchester, CT, US;  
Shanker Ravi Mysore, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Anhydrát a monohdrát N-(3-ethinylfenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylátu**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká nových bezvodých a hydratovaných forem N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylátu. Dále se také týká farmaceutických prostředků obsahujících N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylát a způsobů pro léčbu hyperproliferativních onemocnění, jako jsou nádory, pomocí podání N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylátu.

EPO - DG 1

28.11.2003

77

Applicants: Douglas J.M. Allen et al.  
Serial No.: 10/716,098  
Filed: November 17, 2003  
Exhibit 3

CZ 2000 - 3974 A3

Anhydrát a monohdrát N-(3-ethinylnylfenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových anhydrických a hydrátových forem N-(3-ethinylnylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu. Tyto sloučeniny jsou použitelné pro léčbu hyperproliferativních onemocnění, jako jsou nádory, u savců.

### Dosavadní stav techniky

U.S. patentová přihláška č. 08/653786, podaná 28.5.1996, která je zde uvedena jako odkaz ve své úplnosti, popisuje [6,7-bis(2-methoxyethoxy)-chinazolin-4-yl]-(3-ethinylnylfenyl)amin, hydrochlorid, který je podle popisu inhibátorem onkogenních a protoonkogenních protein-tyrosin kinas erbB rodiny, jako je receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), a který je proto použitelný pro léčbu hyperproliferativních onemocnění, jako jsou nádory, u lidí. Sloučeniny ve formě mesylatu podle předkládaného vynálezu jsou podobně použitelné pro léčbu hyperproliferativních onemocnění, ale mají také určité výhody oproti předchozím sloučeninám ve formě hydrochloridu. Jednou výhodou je to, že sloučeniny ve formě mesylatu podle předkládaného vynálezu jsou lépe rozpustné ve vodných prostředcích než uvedené sloučeniny ve formě hydrochloridu a proto mohou být sloučeniny ve formě mesylatu podle předkládaného vynálezu snadněji podány parenterálními způsoby aplikace.

## Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká nových anhydrických a hydrátových forem N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu.

Specifickým provedením předkládaného vynálezu je anhydrická forma N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu. Přesněji, anhydrická forma obsahuje polymorfni formy A, B a C, které mají charaktery difrakční práškové rentgenové analýzy uvedený dále.

Jiným specifickým provedením předkládaného vynálezu je monohydrát N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčbu hyperproliferativních onemocnění u savců, který obsahuje terapeuticky účinné množství N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je uvedený farmaceutický prostředek určen pro léčbu nádorů jako jsou nádory mozku, plic, spinocelulární karcinomy, nádory žaludku, slinivky břišní, prsu, hlavy, krku, ledvin, vaječníků, prostaty, kolorektální nádory, nádory jícnu, gynekologické nádory nebo nádory štítné žlázy. V jiném provedení je uvedený farmaceutický prostředek určen pro léčbu nenádorových hyperproliferativních onemocnění, jako je benigní hyperplasie kůže (například psoriasis) nebo prostaty (například benigní hypertrofie prostaty (BHP)).

Vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčbu pankreatitidy nebo onemocnění ledvin (včetně proliferativní glomerulonefritidy a diabetem indukovaných onemocnění ledvin).

u savců, který obsahuje terapeuticky účinné množství N-(3-ethinylnylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku pro prevenci implantace blastocysty u savců, který obsahuje terapeuticky účinné množství N-(3-ethinylnylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění souvisejících s vaskulogenesí nebo angiogenesí u savců, který obsahuje terapeuticky účinné množství N-(3-ethinylnylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je uvedený farmaceutický prostředek určen pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny skládající se z nádorové angiogenese, chronických zánětlivých onemocnění jako je revmatoidní artritida, atherosklerosa, onemocnění kůže jako je psoriasa, ekzém a sklerodermie, diabetu, diabetické retinopatie, retinopatie nedonošenců, makulární degenerace související s věkem, hemangiomu, gliomu, melanomu, Kaposiho sarkomu a karcinomu vaječníků, prsu, plic, slinivky břišní, prostaty, tlustého střeva a epidermoidních karcinomů.

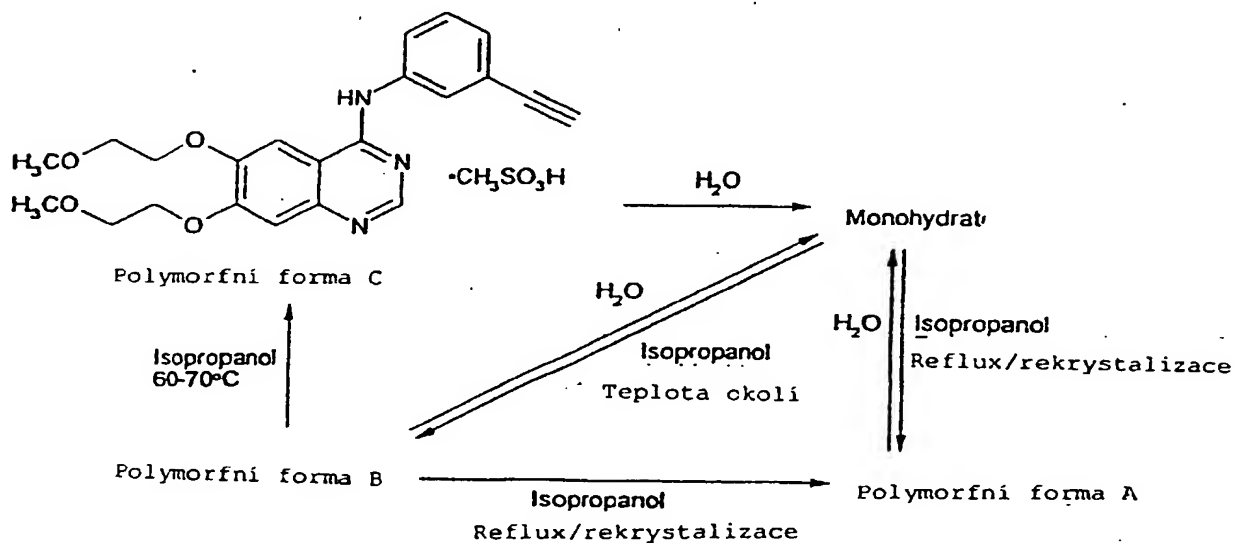
Vynález se také týká způsobu léčby hyperproliferativních onemocnění u savců, při kterém je uvedenému savci podáno terapeuticky účinné množství N-(3-ethinylnylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu. V jednom provedení se uvedený způsob týká léčby nádorů jako jsou nádory mozku, plic, spinocelulární karcinomy, nádory močového měchýře, nádory žaludku, slinivky břišní, prsu, hlavy, krku, ledvin, vaječníků, prostaty, kolorektální nádory, nádory jícnu, gynekologické nádory nebo nádory štítné žlázy. V jiném

provedení se uvedený způsob týká léčby nenádorových hyperproliferativních onemocnění, jako je benigní hyperplasie kůže (například psoriasis) nebo prostaty (například benigní hypertrofie prostaty (BHP)).

Vynález se také týká způsobu léčby hyperproliferativních onemocnění u savců, při kterém je uvedenému savci podáno terapeuticky účinné množství N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu v kombinaci s protinádorovým činidlem vybraným ze skupiny skládající se z inhibitorů mitosy, alkylačních činidel, antimetabolitů, interkalačních antibiotik, inhibitorů růstových faktorů, inhibitorů buněčného cyklu, enzymů, inhibitorů topoizomerasy, modifikátorů biologické odpovědi, anti-hormonálních prostředků a antiandrogenů.

Mezi pacienty, kteří mohou být léčeni N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatem způsobem podle předkládaného vynálezu patří, například, pacienti, u kterých byla diagnostikována psoriasis, BHP, karcinom plic, karcinom kostí, karcinom slinivky břišní, karcinom kůže, nádor hlavy a krku, kožní nebo intraokulární melanom, karcinom rekta, karcinom anu, karcinom žaludku, karcinom tlustého střeva, karcinom prsu, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy nebo karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, karcinom jícnu, karcinom tenkého střeva, karcinom endokrinního systému (například karcinom štítné žlázy, příštítných tělísek nebo nadledvin), sarkomy měkkých tkání, karcinom urethry, karcinom penisu, karcinom prostaty, chronická nebo akutní leukemie, solidní nádory v dětském věku, lymfocytární lymfom, karcinom močového měchýře, karcinom ledvin nebo močovodu (například karcinom ledvin nebo karcinom pánvičky ledvinné) nebo tumor centrálního nervového systému

### Schéma



N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-  
-chinazolinamin hydrochlorid může být připraven způsobem  
popsaným v U.S. patentové přihlášce č. 08/653786, podané  
28.5.1996, jak je uvedena výše. Monohydrat N-(3-  
-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin  
mesylatu může být připraven smísením N-(3-ethynylfenyl)-  
6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin hydrochloridu s  
ethylacetatem a vodou, zahřátím směsi na teplotu přibližně 60-  
70 °C, přidáním hydroxidu sodného pro úpravu pH na pH přibližně  
10-11, separováním organické ethylacetatové fáze a potom  
přidáním kyseliny methansulfonové k organické fázi za vzniku  
mesylatu ve formě monohydratu.

Anhydrický mesylat označený jako polymorfní forma A může být připraven smísením mesylatu ve formě monohydratu, který byl připraven způsobem uvedeným výše, s ethylacetatem nebo isopropanolem, zahříváním směsi při teplotě zpětného toku po dobu přibližně 1 dne a potom ochlazením na teplotu okolí, což umožní krystalizaci.

Anhydrický mesylat označený jako polymorfní forma B může být připraven smísením mesylatu ve formě monohydratu s isopropanolem a zahříváním směsi při teplotě přibližně 45-55 °C po dobu přibližně 5 hodin. Anhydrický mesylat označený jako polymorfní forma B může být také připraven mísením N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin hydrochloridu v dichlormethanu a vodě, separováním organické fáze, mísením isopropanolu v organické fázi, přidáním kyseliny methansulfonové k organické fázi a potom přidáním zárodečných krystalů anhydratu mesylatu polymorfní formy B pro dosažení krystalizace polymorfní formy B.

Anhydrický mesylat označený jako polymorfní forma C může být připraven mísením polymorfní formy C, připravené způsobem uvedeným výše, v isopropanolu při teplotě v rozmezí 60-70 °C po dobu od 18 hodin do 3 dnů. Anhydrický mesylat označený jako polymorfní forma C může být také připraven mísením N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu, hydrochloridu v ethylacetatu a vodě, přidáním hydroxidu sodného do směsi pro zvýšení pH na přibližně 8-9, separováním organické fáze, mísením isopropanolu v organické fázi, přidáním kyseliny methansulfonové k organické fázi, zahříváním směsi při teplotě 70 °C po dobu přibližně 16 hodin a potom ochlazením směsi pro dosažení krystalizace polymorfní formy C.

Polymorfní formy A, B a C mohou být přeměněny na monohydrat reakcí s vodou. Každá sloučenina ve formě mesylatu podle předkládaného vynálezu je lépe rozpustná ve vodných prostředcích než N-(3-ethinylnylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-

-chinazolinamin, hydrochlorid, jak je uvedeno výše. Polymorfní forma C je v podstatě nehygroscopická a je odolná vůči termální degradaci.

Polymorfní formy A, B a C jsou charakterizovány základními píky při difrakční práškové rentgenové analýze, jak jsou uvedeny dále.

Charakteristické píky při rentgenové práškové difrakci pro polymorfní formu A (\* silně absorbující píky)

Pík č.	1*	2*	3	4	5	6	7	8	9	10
2q(°)Cu	6,3	7,15	9,8	13,4	13,7	18,05	18,9	19,6	20,0	21,35
d vzdálenost	14,1	12,3	9,0	6,6	6,4	4,9	4,7	4,5	4,4	4,15
Pík č.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2q(°)Cu	21,8	23,1	26,8							
d vzdálenost	4,1	3,85	3,3							



Charakteristické píky při difrakční práškové rentgenové  
analýze pro polymorfní formu B (\* silně absorbující píky)

Pík č.	1*	2*	3*	4*	5	6	7	8	9	10
$2q(^{\circ})\text{Cu}$	5,4	8,8	13,4	13,7	15,3	15,7	17,4	17,8	18,4	18,8
d vzdá- lenost	16,3	10,1	6,6	6,5	5,8	5,65	5,1	5,0	4,8	4,7
Pík č.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
$2q(^{\circ})\text{Cu}$	19,5	19,85	20,1	21,1	21,8	22,6	24,1	25,2*	25,9*	26,7
d vzdá- lenost	4,55	4,5	4,4	4,2	4,1	3,9	3,7	3,5	3,4	3,3
Pík č.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
$2q(^{\circ})\text{Cu}$	28,3	30,9								

Charakteristické píky při difrakční práškové rentgenové  
analýze pro polymorfní formu C (\* silně absorbující píky)

Pík č.	1	2	3	4*	5	6*	7	8	9*	10
$2q(^{\circ})\text{Cu}$	6,0	8,3	10,3	11,5	12,55	13,45	16,0	16,75	17,4	17,9
d vzdá- lenost	14,7	10,6	8,6	7,7	7,05	6,6	5,5	5,3	5,1	4,95
Pík č.	11	12	13	14*	15	16*	17	18	19*	20
$2q(^{\circ})\text{Cu}$	18,1	18,65	19,35	20,6	63,0	24,0	24,8	26,75	27,2	36,3
d vzdá- lenost	4,9	4,75	4,6	4,3	3,9	3,7	3,6	3,3	3,3	2,5

Charakteristické píky při difrakční práškové rentgenové  
analýze pro monohydrát (\* silně absorbující píky)

Pík č.	1*	2	3	4	5
$2q(^{\circ})\text{Cu}$	5,7	7,0	11,3	20,5	25,1
d vzdá- lenost	15,5	12,5	7,8	4,33	3,5

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou účinnými  
inhibitory onkogenních a protonkogenních protein-tyrosin kinas  
erbB rodiny, jako je receptor pro epidermální růstový faktor  
(EGFR), erbB2, HER3 nebo HER4 a proto jsou všechny vhodné pro

použití jako antiproliferativní činidla (například protinádorová činidla) u savců, zejména u lidí. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou inhibitory angiogenese a/nebo vaskulogenese. Konkrétně jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné pro prevenci a léčbu různých lidských hyperproliferativních onemocnění, jako jsou maligní a benigní nádory jater, ledvin, močového měchýře, prsu, vaječníků, žaludku, kolorektální nádory, prostaty, slinivky břišní, plic, vulvy, štítné žlázy, hepatocelulární karcinomy, sarkomy, glioblastomy, nádory hlavy a krku a pro léčbu jiných hyperplastických onemocnění, jako je benigní hyperplasie kůže (například psoriasis) a benigní hyperplasie prostaty (například BHP). Předpokládá se, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být aktivní při leukemiích a lymfomech.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také použity při léčbě dalších onemocnění, na kterých se účastní aberantní exprese ligandu/interakce receptoru nebo aktivace signalizace související s různými protein-tyrosin kinasami. Mezi taková onemocnění patří onemocnění postihující neurony, glie, astrocyty, hypothalamus, žlázy s vnitřní sekrecí, makrofágy, epitel, stroma nebo blastocel, při kterých dochází k aberantní funkci, expresi, aktivaci nebo signalizaci erbB tyrosin kinas. Dále jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu terapeuticky použitelné při zánětlivých, angiogenních a imunologických onemocněních, na kterých se účastní jak identifikované, tak dosud neidentifikované tyrosin kinasy, které jsou inhibované sloučeninami podle předkládaného vynálezu.

In vitro aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu v inhibici receptorových tyrosin kinas (a následné proliferativní odpovědi, například při nádorech) může být stanovena následujícím způsobem.

Aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu *in vitro* může být stanovena podle úrovně inhibice fosforylace exogenního substrátu (například Lys<sub>3</sub>-gastrinu nebo polyGluTyr (4:1) náhodného kopolymeru (I. Posner et al., J. Biol. Chem. 267(29): 20638-47 (1992)) na tyrosinu kinasou receptoru pro epidermální růstový faktor testovanou sloučeninou vzhledem ke kontrole. Afinitně přečištěný, rozpustný lidský EGF receptor (96 ng) se získá postupem uvedeným v G.N. Gill, W. Weber, Methods in Enzymology 146: 82-88 (1987) z A431 buněk (American Type Culture Collection, Rockville, MD) a preinkubuje se v mikrocentrifugační zkumavce s EGF (2 µg/ml) ve fosforylačním pufru + vanadatu (PBV: 50 mM HEPES, pH 7,4 125 mM NaCl; 24 mM MgCl<sub>2</sub>; 100 µM orthovanadatu sodného), v celkovém objemu 10 µl, po dobu 20-30 minut při teplotě okolí. Testovaná sloučenina, rozpuštěná v dimethylsulfoxidu (DMSO), se ředí v PBV a 10 µl se smísí se směsí EGF receptor/EGF a provede se inkubace po dobu 10-30 minut při 30 °C. Fosforylační reakce se zahájí adicí 20 µl <sup>33</sup>P-ATP/substrátové směsi (120 µM Lys<sub>3</sub>-gastrinu (sekvence v jednopísmenném kódu pro aminokyseliny je KKKGPWLEEEEEAYGWLDF), 50 mM HEPES, pH 7,4, 40 µM ATP, 2 µCi γ-[<sup>33</sup>P]-ATP) ke směsí EGF<sub>r</sub>/EGF a provede se inkubace po dobu 20 minut při teplotě okolí. Reakce se ukončí adicí 10 µl stop roztoku (0,5 M EDTA, pH 8; 2 mM ATP) a 6 µl 2N HCl. Zkumavky se odstředí při 14000 rpm, 4 °C, během 10 minut. 35 µl supernatantu z každé zkumavky se pipetou přenesou na 2,5 cm kulatý Whatman P81 papír, který se promyje 4-krát v 5% kyselině octové, 1 litru na výplach a potom se suší na vzduchu. Tento postup vede k vazbě substrátu na papír a volný ATP se odstraní výplachy. Množství inkorporovaného [<sup>33</sup>P] se měří kapalinovým scintilačním detektorem. Inkorporace za nepřítomnosti substrátu (například Lys<sub>3</sub>-gastrinu) se odečte od všech hodnot jako pozadí a procento inhibice se vypočte ve vztahu ke kontrolám za nepřítomnosti

testované sloučeniny. Takové testy, provedené při různých dávkách testovaných sloučenin, umožňují stanovení přibližných hodnot  $IC_{50}$  pro inhibici aktivity EGFR kinasy in vitro.

Další metody pro stanovení aktivity sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou popsány v U.S. patentové přihlášce 08/653786, jak je popsána výše.

Podání sloučenin podle předkládaného vynálezu (dále "aktivních sloučenin") může být provedeno jakýmkoliv způsobem, který umožňuje dodání sloučenin do místa účinku. Mezi tyto způsoby patří orální podání, intraduodenální podání, parenterální injekce (včetně intravenosní, podkožní, intramuskulární, intravaskulární nebo infusního podání), lokální a rektální podání. Výhodné je parenterální podání.

Množství aktivní sloučeniny závisí na léčeném jedinci, závažnosti onemocnění, rychlosti podání a úvaze ošetřujícího lékaře. Nicméně, účinná dávka je v rozmezí od přibližně 1 do přibližně 35 mg/kg/den, v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek. Pro 70 kg člověka je tato dávka od přibližně 0,05 do 7 g/den, lépe od přibližně 0,2 do 2,5 g/den. V některých případech může být vhodná dávka nižší než je dolní hranice tohoto limitu, zatímco v jiných případech mohou být použity vyšší dávky bez toho, že by byly způsobeny nežádoucí vedlejší účinky, s podmínkou, že takové vyšší dávky jsou nejprve rozděleny do několika nižších dávek, které jsou podány během dne.

Aktivní sloučenina může být aplikována jako jediná terapie nebo může být aplikována v kombinaci s jednou nebo více jinou protinádorovou substancí, jako jsou například inhibitory mitosy jako je vinblastin; alkylační činidla, jako je cis-platina, karboplatina a cyklofosfamid; antimetabolity, jako je

5-fluoruracil, cytosin arabinosid a hydroxymočovina, nebo například jeden z výhodných antimetabolitů popsaných v Evropské patentové přihlášce č. 239362, jako je kyselina N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamová; inhibitory růstových faktorů; inhibitory buněčného cyklu; interkalační antibiotika, jako je adriamycin a bleomycin; enzymy, jako je například interferon; a anti-hormony, jako jsou například antiestrogeny jako je Nolvadex<sup>TM</sup> (tamoxifen) nebo antiandrogeny jako je Casodex<sup>TM</sup> (4'-kyan-3-(4-fluorfenylsufonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluormethyl)-propionanilid). Taková současná léčba může být provedena simultánním, sekvenčním nebo samostatným podáním jednotlivých složek léčby.

Farmaceutický prostředek může být, například, ve formě vhodné pro orální podání, jako je tableta, kapsle, pilulka, prášek, přípravek se zpomaleným uvolňováním, roztok, suspenze, nebo ve formě vhodné pro parenterální podání, jako je sterilní roztok, suspenze nebo emulze, ve formě vhodné pro lokální podání, jako je mast nebo krém, nebo ve formě vhodné pro rektální podání, jako je čípek. Farmaceutický prostředek může být ve formě dávkové jednotky vhodné pro jedno podání přesné dávky. Farmaceutický prostředek bude obsahovat běžné farmaceutické nosiče a přísady a sloučeninu podle předkládaného vynálezu jako aktivní složku. Dále může obsahovat běžná medicínální nebo farmaceutická činidla, nosiče, pomocná činidla atd.

Mezi příklady forem pro parenterální podání patří roztoky nebo suspenze aktivních sloučenin ve sterilních vodných roztocích, jako jsou vodné roztoky propylenglykolu nebo dextrosy. Takové dávkové formy mohou být vhodným způsobem pufrované, pokud je to žádoucí.

Mezi vhodné farmaceutické nosiče patří inertní ředidla nebo plniva, voda a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky mohou, pokud je to vhodné, obsahovat další složky, jako jsou chuťová korigens, pojiva, přísady a podobně. Tak může být při orálním podání tableta obsahující různé přísady, jako je kyselina citronová, použita společně s různými činidly podporujícími rozpádatost, jako je škrob, kyselina alginová a některé komplexní silikaty, a s pojivy, jako je sacharosa, želatina a arabská klovatina. Pro tabletování mohou být dále použita kluzná činidla, jako je stearan hořečnatý, lauryl síran sodný a talek. Solidní kompozice podobného typu mohou být použity také v kapslích z měkké a tuhé želatiny. Výhodným materiálem jsou tedy laktosa a mléčný cukr a polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností. Pokud jsou pro orální podání aktivní sloučeniny použity vodné suspenze nebo elixíry, tak mohou být použity různá sladidla a chuťová korigens, barviva a, pokud je to vhodné, emulgační činidla nebo suspenzační činidla, společně s ředidly jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin nebo jejich kombinací.

Způsoby přípravy různých farmaceutických prostředků se určitým množstvím aktivní sloučeniny jsou známy odborníkům v oboru. Viz například Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15 vydání (1975).

Příklady a přípravy uvedené dále ilustrují a na příkladech dokládají sloučeniny podle předkládaného vynálezu a způsoby přípravy takových sloučenin. Je třeba si uvědomit, že rozsah předkládaného vynálezu není žádným způsobem omezen následujícími příklady a přípravami.

### Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, monohydratu.

Hydrochloridová sůl N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu (12,0 g, 27,91 mmol), ethylacetat (200 ml) a voda (50 ml) se smísí pomocí mechanického třepání a směs se potom zahřeje na teplotu 60-70 °C. Misená směs se po částech zpracuje 50% vodným roztokem hydroxidu sodného (14 ml) tak, aby bylo pH vodné fáze v rozmezí 10-11. Směs se nechá usadit a separuje se do dvou čirých kapalných fází. Vodná fáze se odstraní a zbylá čirá organická vrstva se zahřeje na teplotu zpětného toku v Deanově a Starkově přístroji pro azeotropické odstranění zbytkové vody. Objem organické vrstvy se během tohoto postupu sníží na přibližně 60 ml. Horký organický roztok se mísí a pomalu se přidá kyselina methansulfonová (2,2 ml, 33,49 mmol) za zisku kalného roztoku, ze kterého po ochlazení vznikne krystalická kaše. Krystalická kaše se granuluje po dobu 1 hodiny při teplotě 0-5 °C, krystaly se izolují filtrací, promyjí se chladným ethylacetatem (2x50 ml) a suší se ve vakuu při 35 °C za zisku 12,4 g monohydratu, (výtěžek 100%), ve formě bílé krystalické pevné substance, t.t. 96-100 °C.

Monohydrat je charakterizován difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 2: Příprava N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy A

Směs monohydratu získaného v příkladu 1 (15,0 g) a ethylacetatu (150 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku v Deanově a Starkově přístroji tak, že se během 25 hodin

azeotropicky odstraní voda. Potom se zdroj tepla odstraní a krystalická kaše se ochladí na teplotu okolí a granuluje po dobu 24 hodin. Krystalický materiál se izoluje filtrací a suší se ve vakuu při 38 °C za zisku polymorfní formy A (14,04 g, výtěžek 97%) ve formě světle žlutého krystalického pevného materiálu, t.t. 161-162 °C.

Polymorfní forma A je charakterizována difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 3: Příprava N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy A

Směs monohydratu získaného v příkladu 1 (20,0 g) a isopropanolu (120 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin. Potom se zdroj tepla odstraní a krystalická kaše se ochladí na teplotu okolí a granuluje po dobu 1 hodiny. Krystalický materiál se izoluje filtrací a suší se ve vakuu při 38 °C za zisku polymorfní formy A (18,07 g, výtěžek 93%) ve formě světle žlutého krystalického pevného materiálu, t.t. 161-162 °C.

Polymorfní forma A je charakterizována difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 4: Příprava N-(3-ethinylnfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy B

Směs monohydratu získaného v příkladu 1 (10,0 g) a isopropanolu (100 ml) se mísí při teplotě 45-55 °C po dobu 5 hodin. Potom se zdroj tepla odstraní a za teploty krystalické kaše vyšší než je teplota okolí se krystalický materiál izoluje filtrací a suší se ve vakuu při 47 °C za zisku



polymorfní formy B (9,06 g, výtěžek 94%) ve formě bílého krystalického pevného materiálu, t.t. 142-144 °C.

Polymorfní forma B je charakterizován difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 5: Příprava N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy B

Hydrochloridová sůl N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu (30,0 g, 69,79 mmol), dichlormethan (1125 ml) a voda (300 ml) se smísí pomocí mechanického třepání a směs se potom zpracuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (300 ml). Směs se nechá ustát a separuje se do dvou kalných kapalných fází. Vodná fáze se odstraní a dále se extrahuje dichlormethanem (300 ml). Organické vrstvy se kombinují a promyjí se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (300 ml), separují se a suší se přes síran hořečnatý (50 g) a potom se přefiltrují za zisku čré organické vrstvy, která se zahustí odpařením na objem přibližně 300 ml. Vzniklý roztok se zpracuje isopropanolem (450 ml) a zahustí se odpařením na 300 ml za zisku kašovité směsi. Kašovitá směs se pomalu zpracuje kyselinou methansulfonovou (4,5 ml, 69,79 mmol) za zisku světle žlutého roztoku, ze kterého po ochlazení na teplotu okolí vznikne klovatina. Přidání zárodečných krystalů polymorfní formy B, jak byly připraveny v příkladu 4, případně vede ke tvorbě krystalické kaše. Krystalická kaše se granuluje po dobu 24 hodin při teplotě okolí přes noc, krystaly se izolují filtrací, promyjí se isopropanolem (50 ml) a suší se ve vakuu při 45 °C za zisku polymorfní formy B (23,43 g, výtěžek 69%) ve formě bílého krystalického pevného materiálu, t.t. 142-144 °C.

Polymorfní forma B je charakterizována difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 6: Příprava N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy C

Směs polymorfní formy B získané v příkladech 4 a 5 (10,0 g) a isopropanolu (100 ml) se mísí při teplotě 60–63 °C po dobu 3 dnů. Potom se zdroj tepla odstraní a krystalický materiál se izoluje filtrací a suší se ve vakuu při 47 °C za zisku polymorfní formy C (8,08 g, výtěžek 81%) ve formě bílého krystalického pevného materiálu, t.t. 152–154 °C.

Polymorfní forma C je charakterizována difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 7: Příprava N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy C

Směs polymorfní formy B získané v příkladech 4 a 5 (20,0 g) a isopropanolu (300 ml) se mísí při teplotě 65–70 °C po dobu 22 hodin. Čas konverze se liší a je obvykle v rozsahu od 18–24 hodin pro uvedené podmínky. Konverze polymorfní formy B na polymorfní formu C může být sledována za použití spektroskopie s využitím světla blížíícího se infračervenému světlu, způsobem podle Norris, Aldridge a Sekulic, Analyst. 1997, 122: 549. Tímto způsobem může být stanovena přesná doba konverze pro každé jednotlivé zpracování. Zdroj tepla se odstraní a směs se ochladí na teplotu okolí a granuluje se po dobu 1 hodiny. Krystalický materiál se izoluje filtrací a suší se ve vakuu při 36 °C za zisku polymorfní formy C (19,42 g, výtěžek 97%) ve formě bílého krystalického pevného materiálu, t.t. 153–155 °C.

Polymorfní forma C je charakterizována difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

Příklad 8: Příprava N-(3-ethinylnífenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu, polymorfní formy C

Hydrochloridová sůl N-(3-ethinylnífenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu (100,0 g, 0,223 mol), ethylacetat (2000 ml) a voda (500 ml) se smísí pomocí mechanického třepání a směs se potom zahřeje na teplotu 40-45 °C. Mísená směs se po částech zpracuje 50% vodným roztokem hydroxidu sodného (40 ml) tak, aby bylo pH vodné fáze v rozmezí 8-9. Směs se nechá usadit a separuje se do dvou čirých kapalných fází. Vodná fáze se odstraní a organická fáze se promyje vodou. Získaný světle žlutý organický roztok se přefiltruje za zisku čirého roztoku, který se zahustí destilací při atmosférickém tlaku pro odstranění 1 l rozpouštědla. Ke koncentrátu se přidá isopropanol (2 l) a další 1 l rozpouštědel se odstraní destilací při atmosférickém tlaku. Vzniklý koncentrát se ochladí na 40 °C a zpracuje se kyselinou methansulfonovou (15,1 ml, 0,233 mol) a nechá se krystalizovat. Krystalická kaše se zahřívá po dobu 18 hodin při teplotě 62 °C. Sledování za použití spektroskopie s využitím světla blízkého se infračervenému světlu, způsobem podle Norris, Aldridge a Sekulic, Analyst. 1997, 122: 549, ukáže, že neproběhla žádná konverze na polymorfní formu C. Teplota se zvýší na 70 °C a po 16 hodinách monitorování při téměř infračerveném světle ukáže, že konverze je dokončena. Zdroj tepla se odstraní a směs se ochladí na teplotu 0-5 °C a granuluje se po dobu 1 hodiny. Krystalický materiál se izoluje filtrací, promyje se isopropanolem (50 ml) a suší se ve vakuu při 33 °C za zisku polymorfní formy C (105,63 g, výtěžek 93%) ve formě bílého krystalického pevného materiálu, t.t. 153-156 °C.

Polymorfní forma C je charakterizována difrakční práškovou rentgenovou analýzou, jak je uvedena výše.

## P a t e n t o v é   n á r o k y

1. Sloučenina vybraná z anhydričké a hydrátové formy N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde uvedená sloučenina je anhydričká forma N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde uvedená sloučenina je polymorfní forma A mající následující píky při difrakční práškové rentgenové analýze:

Pík č.	1*	2*	3	4	5	6	7	8	9	10
2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ) Cu	6,3	7,15	9,8	13,4	13,7	18,05	18,9	19,6	20,0	21,35
d vzdálenost	14,1	12,3	9,0	6,6	6,4	4,9	4,7	4,5	4,4	4,15
Pík č.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ) Cu	21,8	23,1	26,8							
d vzdálenost	4,1	3,85	3,3							

4. Sloučenina podle nároku 2, kde uvedená sloučenina je polymorfní forma B mající následující píky při difrakční práškové rentgenové analýze:

Pík č.	1*	2*	3*	4*	5	6	7	8	9	10
2q( <sup>0</sup> )Cu	5,4	8,8	13,4	13,7	15,3	15,7	17,4	17,8	18,4	18,8
d vzdá- lenost	16,3	10,1	6,6	6,5	5,8	5,65	5,1	5,0	4,8	4,7
Pík č.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2q( <sup>0</sup> )Cu	19,5	19,85	20,1	21,1	21,8	22,6	24,1	25,2*	25,9*	26,7
d vzdá- lenost	4,55	4,5	4,4	4,2	4,1	3,9	3,7	3,5	3,4	3,3
Pík č.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
2q( <sup>0</sup> )Cu	28,3	30,9								

5. Sloučenina podle nároku 2, kde uvedená sloučenina je polymorfní forma C mající následující píky při difrakční práškové rentgenové analýze:

Pík č.	1	2	3	4*	5	6*	7	8	9*	10
2q( <sup>0</sup> )Cu	6,0	8,3	10,3	11,5	12,55	13,45	16,0	16,75	17,4	17,9
d vzdá- lenost	14,7	10,6	8,6	7,7	7,05	6,6	5,5	5,3	5,1	4,95
Pík č.	11	12	13	14*	15	16*	17	18	19*	20
2q( <sup>0</sup> )Cu	18,1	18,65	19,35	20,6	63,0	24,0	24,8	26,75	27,2	36,3
d vzdá- lenost	4,9	4,75	4,6	4,3	3,9	3,7	3,6	3,3	3,3	2,5

6. Sloučenina podle nároku 1, kde uvedená sloučenina je monohydrat N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin mesylatu.

7. Farmaceutický prostředek pro léčbu hyperproliferativních onemocnění u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným hyperproliferativním onemocněním je nádorové onemocnění vybrané z nádorů mozku, plic, spinocelulárních karcinomů, nádorů močového měchýře, žaludku, slinivky břišní, prsu, hlavy a krku, ledvin, vaječníků, prostaty, tlustého střeva a konečníku, jícnu, gynekologických nádorů a nádorů štítné žlázy.

9. Způsob léčby hyperproliferativních onemocnění u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenému savci je podáno terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

10. Způsob podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený způsob je určen pro léčbu nádorů vybraných z nádorů mozku, spinocelulárních karcinomů, nádorů močového měchýře, žaludku, slinivky břišní, prsu, hlavy a krku, jícnu, prostaty, tlustého střeva a konečníku, plic, ledvin, vaječníků, gynekologických nádorů a nádorů štítné žlázy.

11. Způsob léčby hyperproliferativních onemocnění u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenému savci je podáno terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s protinádorovým činidlem vybraným ze skupiny skládající se z inhibitorů mitosy, alkylačních činidel, antimetabolitů, interkalačních antibiotik, inhibitorů růstových faktorů, inhibitorů buněčného cyklu, enzymů, inhibitorů topoiizomerasy, modifikátorů biologické odpovědi, anti-hormonálních prostředků a antiandrogenů.